UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1952-1953 — N° 43

Contribution à l'Épidéméiologie de l'Histoplasmose

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 10 Décembre 1952

par

Henri REVIL

Né le 6 Mars 1927 à VIZILLES (Isère)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Externe des Hôpitaux
Diplômé de Médecine Coloniale

Examinateurs de la Thèse { MM. PIÉCHAUD, professeur, *Président*
SARIC, professeur
BERGOUIGNAN, agrégé } *Juges*
LENG-LÉVY, agrégé }

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1952

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1952-1953 — N° 43

Contribution à l'Épidéméiologie de l'Histoplasmose

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 10 Décembre 1952

par

Henri REVIL

Né le 6 Mars 1927 à VIZILLES (Isère)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Externe des Hôpitaux
Diplômé de Médecine Coloniale

Examinateurs de la Thèse { MM. PIÉCHAUD, professeur, *Président*
SARIC, professeur
BERGOUIGNAN, agrégé
LENG-LÉVY, agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1952

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL MACHEBŒUF, CRUCHET, DUPERIE, CHELLE

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX / BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopique clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC

	MM
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER

	MM.
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER
Pharmacie (3e section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	DUBARRY / F.-J. TRAISSAC / BERGOUIGNAN / LENG-LEVY
Chirurgie générale	LAUMONIER / CHAVANNAZ
Obstétrique	MAHON / CHASTRUSSE

	MM.
Ophtalmologie	BESSIERE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'EPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI / COUSTOU
Anatomie	RIGAUD
Chimie minérale	BABIN
Cryptogamie	LAUBIE
Pharmacie galénique	BOUSSEMART

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	NEUZIL
Pathologie chirurgicale	VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Docteur FRÉOUR

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier cette thèse et de participer à son élaboration.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre très vive gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur le Médecin-Général de 2e classe GALIACY

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.
Médaille de la Résistance,

A Monsieur le Médecin en chef de 1re classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Médecin des Hôpitaux de la Marine,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie,
Médaille d'argent de l'Education Physique.

A NOS JUGES :

A Monsieur le Professeur agrégé LENG-LÉVY

Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de la Libération,
King's Medal for courage of the cause of Freedom.

Monsieur le Professeur agrégé BERGOUIGNAN

Médecin des Hôpitaux,
Croix de guerre,
Officier d'Académie,

Monsieur le Professeur René SARIC

Professeur de Pathologie générale et expérimentale,
Médecin des Hôpitaux,

A NOTRE PRESIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. PIÉCHAUD

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la Tuberculose,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Chevalier de l'Ordre de la Santé,
Médaille des épidémies,
Officier de l'Instruction publique,
Fellow in the American College of Chest Physicians,

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

INTRODUCTION

L'histoplasmose est une maladie qui, loin d'être rare et bien localisée, semble prendre plus d'extension depuis qu'on la connaît mieux, surtout sous sa forme bénigne.

Cette maladie, due à un champignon, se manifeste sous des aspects très variés, depuis des formes graves et mortelles, jusqu'à des formes inapparentes. Sa grande ressemblance avec la tuberculose l'a fait suspecter dans de nombreux pays. Voilà pourquoi, de par le monde, de nombreuses enquêtes ont été réalisées qui nous permettent de faire le point de son extension.

Ce travail repose sur une enquête française, inspirée par M. le Docteur Fréour, que nous remercions d'avoir bien voulu nous conduire dans ce travail.

Avant d'aborder la partie purement épidémique, nous verrons les caractères principaux de la maladie, et nous nous proposons le plan suivant :

PREMIERE PARTIE : **Généralités et moyens d'enquête.**

Dans laquelle nous ferons une brève description de cette mycose, et nous essaierons de dégager le meilleur test pour la déceler dans une recherche à grande échelle.

DEUXIEME PARTIE : **L'histoplasmose à l'étranger.**

Dans laquelle nous nous appuierons sur le taux de morbidité et sur le taux de tests positifs à l'histoplasmine pour voir son extension dans le monde.

TROISIEME PARTIE : **L'histoplasmose en France.**

Dans laquelle nous étudierons le seul cas décrit en France et nous contribuerons par nos travaux à établir le taux d'infestation.

Une discussion générale servira de conclusion.

PREMIERE PARTIE

GENERALITES — MOYENS D'ENQUÊTE

Décrite en 1908, pour la première fois par Darling (33), l'histoplasmose est une maladie qui a subi une transformation et un enrichissement tels, qu'elle pose dans de nombreux pays, un problème important; c'est un tableau subaigu et grave qu'avait peint Darling après autopsie d'un noir décédé, après une longue période de fièvre irrégulière avec anémie et leucopénie, dans un état de cachexie avec hépato-splénomegalie. Bien que rappelant une leishmanniose, cette maladie est différente, due à un parasite spécial, micro-organisme encapsulé, baptisé « histoplasma capsulatum ». Da Rocha Lima, en 1912, le classe parmi les champignons par rapprochement avec une levure, agent de la lymphangite des équidés. Dans les années suivantes, le diagnostic devient plus facile; en 1934, Dodd et Tomkins font, pour la première fois, le diagnostic du vivant du malade, par examen de lame de sang (40); l'hémoculture préconisée par De Monbreun (35) va permettre de multiplier les observations de formes généralisées, mais on voit apparaître des formes localisées, pulmonaires, cutanées, intestinales, oculaires, et cela même en dehors de la zone tropicale (Riley-Watson). On arrive alors à l'idée d'une maladie grave avec atteinte pluri-viscérale profonde, signée par un envahissement du système réticulo-endothélial. Ce qui la caractérise, c'est la présence de parasites dans le cytoplasme des cellules macrophages, d'où le nom proposé par Meleney (95) de cytomycose réticulo-endothéliale.

En 1941 une nouvelle étape dans l'exploration de ce mal est franchie : Zarafonetis et Lindberg, puis Van Pernis (148), obtiennent un antigène mycélien par extraction de filtrats de cultures. On peut alors déceler l'infection par des injections intra-dermiques de cet antigène, l'histoplasmine, qui provoquent une réponse spécifique. De nouveaux cas sont publiés en Amérique du Nord, en Amérique du Sud, en Afrique du Sud, à Java, au Soudan. Mais, grâce à l'histoplasmine, des études d'un tout autre ordre conduisent à la découverte d'un aspect nouveau de la maladie. Ces travaux sont dus à Christie et Peterson (24-25), à Palmer (107), à Furcolow (52 à 59). Ces auteurs travaillant dans les Etats centraux des U.S.A. sont frappés de ce que de jeunes sujets porteurs de calcifications pulmonaires, dont on savait la fréquence dans ces régions, ne réagissent pas à la tuberculine. S'appuyant sur les recherches d'Aronson concernant la coccidioïdine, ils procèdent à de vastes enquêtes en pratiquant systématiquement des tests cutanés à l'histoplasmine. Le pourcentage des réponses positives à l'histoplasmine chez les porteurs de calcifications se révèle si élevé qu'il est alors tentant d'accorder à ces calcifications la valeur de cicatrices d'histoplasmose, passée inaperçue et guérie. A partir de ce moment on recherche les formes bénignes et il est facile dans certains pays d'en découvrir un grand nombre.

En 1945, Parsons et Zarafonetis relevaient 75 cas, tous mortels, et laissaient penser à une maladie toujours grave; la découverte de ces formes bénignes donnait une autre idée de l'évolution générale de cette mycose. Loin d'être une maladie grave, tropicale et rare, l'histoplasmose est au contraire répandue, fréquente, surtout sous sa forme bénigne, le plus souvent pulmonaire.

On comprend tout l'intérêt que peuvent présenter des enquêtes dans différents pays, car une première question se pose : l'histoplasmose est-elle d'extension mondiale ? Des cas récents découverts en Europe donnent encore plus de poids à ces recherches. Notre pays est-il lui-même intéressé ? Jambon et Ber-

trand (82) ont décrit une forme aiguë à Montpellier en 1948 rendant le problème plus pratique.

GENERALITES

Avant d'aborder l'épidéméiologie de cette maladie, nous devons voir brièvement ce qui la caractérise et sous quels aspects nous pouvons la rencontrer. Une étude plus approfondie a été faite dans la thèse de M. Balabier soutenue à Paris, en février 1952.

Cette maladie est due à un parasite aujourd'hui bien identifié, et classé parmi les champignons, classification qui résulte de nombreuses discussions. On l'appela « histoplasma capsulatum »; il se présente sous deux formes : une forme à type de levure, et une forme mycélienne; le passage d'une forme à l'autre étant conditionné par le milieu de culture; c'est la forme « levure » qui est pathogène et c'est elle que l'on trouve dans les tissus.

Ce parasite provoque une maladie du système réticulo-endothélial comme l'a surtout montré Meleney. Ce n'est qu'au microscope que les viscères, qui ne montrent macroscopiquement qu'une inflammation banale, laissent apparaître des images caractéristiques : infiltrats de monocytes et de macrophages constituant parfois des plages ou des nodules plus ou moins volumineux, avec présence de parasites, toujours sous forme « levure » dans les cellules macrophages.

Mais cliniquement les tableaux sont extrêmement variés, comme le laissait penser notre court historique. Nous avons vu se dégager, à côté des formes généralisées, des formes localisées, des formes bénignes et même des formes occultes. Nous allons étudier rapidement ces différentes formes.

Les formes graves à la phase terminale

Il y a hyperplasie de tout le tissu réticulo-endothélial. Nous aurons donc une hépato-splénomégalie importante avec fièvre

élevée sans caractère précis; il s'y joint parfois une polymacroadénopathie, des troubles digestifs, des lésions cutanées et muqueuses; une anémie avec leucopénie complète le tableau que vient signer la découverte du parasite dans les macrophages. L'évolution est variable, mais ne paraît jamais rapide, s'étendant sur des mois et même des années, avec des périodes de rémission et finalement la mort arrive en pleine cachexie.

Les formes localisées

Localisations cutanées et muqueuses : à côté des localisations qui ne sont qu'un symptôme des formes graves, il existe des formes pures; on a décrit des lésions ulcéro-végétantes du pénis, de la lèvre, et surtout du larynx avec enrouement chronique, et du pharynx.

Localisations digestives : il en existe d'isolées, mais leurs caractères sont très torpides et peu spécifiques. Le diagnostic ne peut être fait qu'avec l'apparition de localisations nouvelles. Ces troubles digestifs sont dominés par une diarrhée au long cours, suivie d'anorexie et d'amaigrissement. La fièvre manque rarement mais beaucoup de formes froides peuvent passer inaperçues si les troubles sont isolés; ce seront souvent des constatations nécropsiques. Henderson (71) rapporte le cas d'un homme de 70 ans qui meurt après une longue période de diarrhée, accompagnée de fatigue et d'amaigrissement; l'autopsie montre trente ulcérations de l'iléo-cœcum, avec présence de Hist. Caps. dans les cellules inflammatoires de la paroi. Plus inaperçues encore sont les formes à type d'appendicite. Raftery (119-120), sur 436 appendices enlevés pour un syndrome d'appendicite chronique, en trouve 54 contenant Hist. Caps.; ils avaient tous une hyperplasie folliculaire et ces follicules montraient des plages de gros monocytes contenant un à vingt organismes par cellule; un tiers donnait une culture positive.

Localisations pulmonaires : ce sont les plus fréquentes; presque toujours présentes dans des formes graves, elles sont souvent les seules localisations de l'histoplasmose, créant une

analogie avec la tuberculose; car le polymorphisme de ces formes pulmonaires est grand depuis les excavations jusqu'aux formes latentes traduites par des calcifications pulmonaires. Des formes « miliaires » furent décrites par Furcolow (56) sans aucun signe clinique, découvertes par examen systématique et prouvées par des cultures du liquide gastrique; d'autres miliaires sont accompagnées d'un cortège de signes fonctionnels analogues à ceux décrits dans la granulie d'Empis; dans le même article, des formes infiltratives diffuses sont décrites, ainsi que des formes nodulaires, et des formes cavitaires. Bettag rapporte une résection pulmonaire pour histoplasmose cavitaire du sommet droit chez une femme de 36 ans, dont le diagnostic fut fait, après élimination de la tuberculose (pas de B.K. dans les crachats, ni dans le liquide gastrique), par la découverte du parasite dans ces mêmes liquides, par des réactions positives à l'histoplasmine intra-dermique et par un test de fixation du complément positif; le parasite fut retrouvé dans le lobe enlevé. Zahn (158) rapporte le cas d'un homme chez qui une radiographie systématique révèle une lésion bilatérale des lobes supérieurs, sans aucun signe clinique; la réaction à la tuberculine est négative, on ne trouve pas de B.K. par six tubages; le test à l'histoplasmine est positif; peu à peu la lésion se sclérose.

Ces exemples nous montrent comme il est possible de confondre cette maladie avec la tuberculose puisque les symptômes cliniques sont souvent les mêmes, et les images radiologiques identiques. Seuls, les examens complémentaires éliminant la tuberculose peuvent mettre sur la voie du diagnostic qui sera affirmé par une recherche de l'Hist. Caps.

Les formes latentes

Elles sont représentées par les calcifications pulmonaires. Nous ne reviendrons pas sur les arguments que nous avons déjà donnés, qui ont permis de rattacher à l'histoplasmose un grand nombre de calcifications non tuberculeuses. Ces formes représentent sûrement l'aboutissant des lésions miliaires ou nodulai-

res passées inaperçues. Au stade des calcifications, la maladie est latente. Ces calcifications sont parenchymateuses et non hilaires; elles sont dispersées, souvent multiples; leur diamètre est variable, souvent petit, leur densité extrême. Il n'est pas rare de les voir entourées d'un halo léger. On en fait le diagnostic par un test cutané positif à l'histoplasmine, alors que la tuberculine ne donne aucune réaction.

MOYENS D'ENQUETE

Cette maladie est-elle d'extension mondiale ? C'est ce que se propose d'étudier ce modeste travail. Mais comment faire ces recherches ? Quels sont les moyens d'enquête ?

I. — La clinique

La clinique ne pourra guère verser au dossier que des cas graves comme celui de Montpellier, signés pour être sans critique par une hémoculture ou la découverte du germe à l'autopsie. Il est difficile de s'appuyer sur elle pour une grande enquête étant donné le polymorphisme de la maladie depuis l'infection sans symptôme, jusqu'aux formes généralisées graves en passant par les infections pulmonaires de tous types : calcifications, infiltrats chroniques avec ou sans cavité, et les autres localisations décrites.

Si l'on peut isoler les formes graves par mise en évidence du parasite, soit dans les tissus, soit par culture, dans les cas bénins le diagnostic est plus difficile, car ce parasite ne peut pas toujours être décelé aussi facilement. Zahn (158) a bien essayé de dégager l'infiltrat mycosique des autres infiltrats pulmonaires : lésions persistant au moins deux mois, parahilaires ou aux bases, et tous les examens éliminant par ailleurs tuberculose, maladie de Hodgin, etc... Seul, le fait que la tuberculine ne provoque aucune allergie peut mettre en éveil, avec bien sûr l'impossibilité d'isoler le B.K. à des tubages successifs. C'est ainsi que Heilbrunn en a isolé un cas du type pneu-

monie atypique (70). Les calcifications pulmonaires qui seraient le terme de ces infiltrations évoquent encore plus difficilement l'histoplasmose si l'on ne met pas en jeu les autres moyens d'enquête. Quant aux formes bénignes non pulmonaires, comme les appendicites qu'a décrites Raftery (119-120) ou les formes oculaires, ou les formes muqueuses (153), il est bien évident qu'on ne peut pas se baser sur elles pour une épidémiologie générale. Il ne reste donc que des moyens de laboratoires.

II. — Moyens de laboratoire

Isolement du germe.

Certes, l'isolement du germe ne peut se faire que dans les formes aiguës, soit à partir de crachats (88), soit par hémoculture, soit par culture de moelle sternale qui est un bien meilleur moyen (115) et serait même souvent positive dans les cas bénins. La culture a été bien codifiée par de Monbreun (35) : elle se fera sur tubes de gélose Sabouraud à 18° pour obtenir la forme mycélienne ou sur gélose au sang à 37° pour obtenir la forme levure. Nous avons obtenu de très belles cultures au Laboratoire d'Hygiène en employant un milieu au plasma (5 gr. de peptone + 5 gr. de glucose à dissoudre dans de l'eau distillée jusqu'à 475 cc. puis ajouter 10 gr. d'agar et enfin 2 cc. de plasma).

La coloration se fait, soit par la méthode de Gram, ou au May Grunwald, ou mieux, par la méthode de McMannus à la fuchsine de Schiff (85). Les formes levure apparaissent comme des corps ovalaires uniformes de 3 microns, entourés d'une fine membrane et d'une épaisse capsule. Les extrémités épaissies peuvent donner naissance à un bourgeon ovale. La forme mycélienne apparaît sous forme de filaments étroits, non segmentés, portant des conidies appendues, avec parfois, dans de mauvaises conditions de cultures, apparition de chlamydospores, volumineuses, à paroi très épaisse, irrégulière et bosselée.

Le germe peut être également isolé par inoculation au singe,

au cobaye, à la souris, surtout par voie intracérébrale (78) et mieux, au lapin (133).

Mais ces moyens ont une portée limitée ; s'ils sont une aide excellente pour le diagnostic d'une affection clinique dont il faut faire la preuve, ils ne peuvent servir pour une enquête à grande échelle, pour des raisons pratiques, et surtout, parce qu'ils sont incapables de déceler une infestation sans maladie ou une infection guérie.

Tests humoraux.

Deux tests humoraux ont été récemment proposés, mais ne semblent avoir assez de spécificité que dans l'histoplasmose grave, avec atteinte viscérale. C'est, d'une part la « fixation du complément », décrite en 1949 par Saslaw et Campbell(131) : ils utilisent un antigène de la phase « levure ». Malheureusement, si le sérum de trois cas d'histoplasmose aiguë fixe le complément à un titre élevé, le sérum de trois cas chroniques fixe le complément à un titre peu différent de celui trouvé avec une population normale. Cette réaction n'est pas toujours parallèle aux résultats des tests cutanés (10 personnes seulement ont une fixation du complément positive sur 73 réacteurs à l'histoplasmine).

L'autre test proposé par les mêmes auteurs, dont les résultats sont superposables, est le test « d'agglutination au collodion » (130) : à une suspension donnée de collodion, on ajoute un volume égal d'histoplasmine au 1/2.000e ; mis en présence de dilutions du sérum du malade chauffé pendant deux heures, puis centrifugé, il donne une floculation qu'il est facile d'apprécier à l'œil nu et de noter de $\pm$ à ++++. Là encore, il n'y a pas corrélation étroite avec les tests cutanés, et les formes chroniques échappent à ce test.

Par conséquent, si ces tests apportent une aide au diagnostic des formes graves, ils n'ont pas une sensibilité suffisante pour faire le diagnostic des formes chroniques, encore moins des infestations sans maladie.

Teste cutanés.

Il ne reste donc guère, pour mener une enquête épidéméiologique que les tests cutanés à l'histoplasmine. Ce sont ces tests qui furent employés dans tous les pays qui se sont livrés à une étude de l'histoplasmose. Il y a, en effet, de bonnes raisons de dire qu'une réaction positive à l'histoplasmine signifie une infection passée ou présente par l'histoplasma capsulatum. Signalons d'ailleurs qu'elle n'a aucune valeur dans le diagnostic des formes aiguës, disséminées, puisque les réactions négatives sont la règle, exactement comme pour la tuberculine en présence d'une miliaire tuberculeuse (96).

Cette histoplasmine est préparée sur le milieu liquide de Smith, milieu incapable de donner lui-même une réaction. Après filtration et stabilisation par une solution de 1/10.000e d'éthylmercure-thiosalicylate de sodium, elle est diluée avant usage au 1/100e ou au 1/1.000e. Injectée dans le derme à raison de 1/10e cc., elle doit donner, pour être considérée comme positive, une réaction papuleuse dépassant 5 mm. de diamètre. D'abord démontrée sur l'animal, la valeur diagnostique des tests cutanés fut ensuite prouvée chez des malades dont le diagnostic était fait par l'étude mycologique et anatomo-pathologique. Différentes sortes d'histoplasmine furent utilisées, mais la plus utilisée actuellement est celle préparée par la firme Lilly, H 42, préparée par Howell. Il est d'ailleurs difficile de comparer la valeur de ces différents lots. Regrettons seulement que toutes les enquêtes n'aient pas été menées avec le même produit sans y attacher une grosse importance : Shaw (136) n'a pas trouvé de telles différences de valeur dans sa comparaison des 5 lots les plus employés.

Plus graves sont les doutes émis sur la spécificité de ce test. Un point semble bien fixé. Des animaux inoculés avec d'autres champignons voisins au point de vue antigénique donnent des réactions positives à l'histoplasmine. Furcolow et Nelson jetèrent la première note discordante en découvrant, à côté d'un grand nombre de réacteurs à l'histoplasmine, quelques

réactions à la coccidioïdine, surtout concentrée au 1/100°. De même, Smith et ses collaborateurs (143) trouvèrent des réactions à la coccidioïdine chez des sujets n'ayant pas lieu d'être infestés par ce champignon, n'ayant jamais séjourné à l'Ouest des Montagnes Rocheuses. Des réactions croisées plus suspectes eurent lieu entre l'haploporangine (autre antigène mycélien) et la coccidioïdine. Inversement, ces mêmes auteurs signalent des tests de fixation du complément positif pour l'histoplasma capsulatum chez un sujet atteint d'un granulome coccidien. Mais après une vaste enquête chez 3.376 personnes, ils pensent que les résultats ne peuvent être faussés, que si la coccidioïdine est concentrée, et ils conservent sa valeur à l'histoplasmine.

Howell (77) a surtout étudié les réactions croisées entre l'histoplasmine et la blastomycine : les cobayes infectés par «blastomyces dermatidis» réagissent aussi à chaque lot d'histoplasmine et inversement des cobayes infectés par histoplasma capsulatum réagisssent à la blastomycine, mais dans les deux groupes, le pourcentage des réactions croisées avec chaque antigène dépend surtout de la dilution de l'antigène; on aura beaucoup plus de réactions croisées avec un antigène voisin si la concentration est forte, et la taille des réactions sera, seulement à cette condition, assez importante. Cela s'oppose nettement aux conclusions d'Emmons qui pense à une forte proportion de réactions croisées. Palmer pense que les réactions à l'histoplasmine dues à un autre champignon tendent à être plus petites que celles résultant d'une infection par l'histoplasma capsulatum. Aussi peut-on penser que la découverte d'un taux même important de réactions à l'histoplasmine, si ces réactions sont petites, peut représenter des réactions croisées, surtout si on n'a pas l'habitude de voir de cas cliniques dans cette région. Ces réactions seraient dues à un parasite, peut-être encore inconnu.

De nombreux travaux ont montré parfois une association de réactions à l'histoplasmine et à la tuberculine, mais cette réaction croisée est si peu fréquente qu'elle est négligeable.

Beadenkoff et Loosli (11) considèrent ces deux tests comme indépendants et spécifiques.

Ils rappellent que des étudiants chinois qui réagissent à un taux de 100 % à la tuberculine montrent tous des réactions négatives à l'histoplasmine; inversement, des résidents de l'Illinois, réacteurs au taux de 100 % à l'histoplasmine, montrent un taux négligeable de réactions à la tuberculine. Si des réactions croisées proprement dites peuvent être écartées, il n'en est pas moins vrai que des associations existent. Elles sont expliquées par la verrerie : un récipient qui a contenu de la tuberculine, bien que stérile, peut retenir assez de tuberculine pour contaminer l'histoplasmine qu'il contient ensuite. Ainsi, des sujets positifs à la tuberculine peuvent laisser croire à une réaction à l'histoplasmine, alors qu'en fait cette réaction est due à de la tuberculine restant sur la verrerie. Ce fait est bien illustré par une étude faite chez 631 Danois (101) : les réactions les plus fortes à l'histoplasmine se produisaient seulement chez les enfants qui avaient fortement réagi à la tuberculine. Il n'y eut aucun cas positif à l'histoplasmine chez les sujets faiblement allergiques ou négatifs à la tuberculine.

Malgré ces faits qui diminuent certes sa valeur, le test cutané à l'histoplasmine reste encore le meilleur moyen de dépistage à grande échelle de l'infestation mondiale par l'histoplasma capsulatum. Il suffit de bien étudier chaque cas positif, d'éliminer les réactions croisées possibles, les contaminations par verrerie et de ne considérer comme vraiment positifs que les cas indiscutables. C'est de cette façon qu'ont été menées toutes les grandes enquêtes que nous allons voir maintenant.

DEUXIEME PARTIE

L'HISTOPLASMOSE A L'ETRANGER

I. — L'histoplasmose hors d'Europe

Amérique du Nord et Amérique Centrale :

C'est d'Amérique que nous vient la connaissance de l'histoplasmose. Mais c'est aussi dans ce pays qu'elle semble atteindre la plus grande importance. Après les travaux de Smith en 1943 (142) les rapports en 1945 de Christie et Peterson (25) et surtout de Palmer (108) il était certain que la plus haute fréquence d'histoplasmose se situait dans la partie est du centre des U.S.A. C'est dans cette région d'ailleurs que furent diagnostiqués la plupart des cas cliniques d'histoplasmose (146 environ sur 250), territoire grossièrement limité par l'Arkansas et le Mississippi à l'Ouest, les Grands Lacs au Nord, les Appalachians à l'Est, et le golfe de Mexico au Sud. Le Missouri nous apporte le plus grand nombre de cas, les Etats voisins, un plus petit nombre. Il est d'ailleurs difficile de se faire une idée, car nombre de cas ne sont publiés actuellement qu'à l'occasion des thérapeutiques. Ajoutons que c'est là que Furcolow avec Bunnel (18) d'abord trouva 10 cas à Kansas-City avec mise en évidence de l'histoplasma capsulatum, puis fit une étude détaillée sur 2 ans, de la genèse des calcifications pulmonaires. Zahn y découvrit un infiltrat pulmonaire, Raftery des appendicites, Henderson des ulcérations intestinales (71).

Lorsqu'on s'éloigne de ces provinces, les cas diminuent de plus en plus et sur la côte Ouest on ne trouve plus trace d'histoplasmose.

Les enquêtes par tests cutanés extrêmement nombreuses se calquent sur le taux de morbidité. Il y a la même prédominance de la sensibilité à l'histoplasmine dans la parte Est du centre des Etats-Unis.

Toutes les études qui ont suivi celles de Palmer aboutissent à la même conclusion que vient encore confirmer une récente étude de l'U.S. Public Health menée dans toutes les provinces; si, dans le Missouri, les réactions positives atteignent 82 % (13-25-44-52 à 59-72) si, dans les provinces voisines on compte encore des pourcentages élevés : 78 % dans le Tennesse (25-160) 75 % dans le Kentucky (6-124) 66 % dans l'Indiana (137) 51 % dans le Kansas, 50 % dans l'Arkansas, 48 % dans le Mississippi, 45 % dans l'Ohio (117), 41 % dans l'Iowa (37), l'Illinois, la Louisiane, l'Alabama, le taux diminue quand on quitte cette région et n'est déjà plus que de 20 % en Pensylvanie, 15 % dans le Michigan (79-154), 10 % en Caroline du Sud (134), et en Georgie, 6 % à New-York (32-80), 4 % en Caroline du Nord (103) et le taux est négligeable dans toutes les provinces de l'Ouest. Nous avons donné pour cette longue énumération les chiffres moyens que citent Smith (143) et Taylor (149).

Lorsqu'on s'éloigne un peu plus des U.S.A., on voit qu'au Canada on ne signale que deux cas de maladies. Plusieurs enquêtes cutanées ont été réalisées, qui montrent une sensibilité à l'histoplasmine localisée uniquement dans le Sud-Est et à des taux bien inférieurs à ceux du Missouri. Guy et Panisset (67) firent deux études : une première chez des écoliers à 48 kilomètres de Montréal, soit au Sud de Québec, avec un pourcentage positif de 26,7 %; une seconde chez les indiens du Nord de Québec avec 4,9 % de positif, mais en association avec une réaction à la tuberculine et aucun résultat positif à l'histoplasmine seule. A l'hôpital de Québec, on eut un pourcentage de 10,4 %; à Winnipeg (65) 5,2 % seulement réagissent. A Halifax enfin (144) sur 310 étudiants, 4 réagissent à l'histoplasmine, soit 1,3 % et tous avaient séjourné au dehors. L'Alaska semble indemne; aucun cas n'y fut décrit; une étude (135) chez 356 aléoutiens fut absolu-

ment négative, de même qu'une étude d'Aronson chez 140 Indiens.

Le Panama d'abord très important, puisque les trois premiers cas de Darling en proviennent, n'eut aucun cas nouveau depuis 1907; mais la sensibilité atteint le taux de 38 % (150).

Au Mexique, on connaît deux cas et les tests cutanés sont positifs chez 50 % de 150 personnes, chez 18,6 % des 1.500 personnes testées à l'hôpital de Mexico, et chez 40 % de 7.000 recrues (61) de l'armée américaine. 2.148 personnes furent testées en Basse-Californie avec un pourcentage positif de 24,2 % (141). Un cas fut décrit au Honduras, la positivité s'élève à 41,7 % (74).

Amérique du Sud :

Là aussi, la maladie est assez importante, sa fréquence venant dans ces régions immédiatement après l'Amérique du Nord.

Le Brésil compte de nombreux cas cliniques. Villela, pour sa part, en décrivit 5 découverts lors de 170.000 biopsies hépatives étudiées pour la fièvre jaune (110), Cavalho 65 cas.

De nombreuses enquêtes cutanées révélèrent des taux variables mais assez élevés. Carvalho, sur 202 tests, trouve 26,2 % de positifs, puis, sur 1.372, un peu moins de 10 % (21). Marsiaj (97) à Salvador teste 870 prisonniers et trouve 127 réactions positives (14,6 %) les réactions croisées étant négligeables. Para (100) donne un pourcentage de 30 % chez les écoliers, Currha 9,24 %, Guimaraes de 12,5 %.

Deux cas furent diagnostiqués en Uruguay par Cancela Frejo (19) dont un répondit à la sulfadiazine alors que l'autre fut mortel. Sa surveillance chez 1.189 sujets donne un pourcentage de tests positifs de 14 % chez l'homme et de 3 % chez la femme.

D'Argentine nous viennent plusieurs observations : Nino (103) ayant décrit le 10e cas en 1950, typique, avec mise en évidence du parasite. Les tests cutanés s'élèvent à 24,3 %.

Au Paraguay, Gines (60) trouve 18 % de tests positifs pratiqués chez 2.000 individus des deux sexes et de tout âge.

Un cas fut signalé en Colombie; une enquête de Ballesteros (8) prouve l'existence de cette maladie : 4,75 % de positifs sur 1.427.

L'Asie semble indemne ainsi que le Japon; aucun cas n'y fut décrit et les enquêtes, rares il est vrai (entreprises par le Who Tuberc, Research Office) ont été négatives.

Cependant, à Java, on retrouve 3 cas. Aux Philippines (15) le taux de 4,6 % ne donne aucune lumière car ces réactions n'étaient jamais isolées, de même que le seul cas décrit, discuté, chez un sujet en même temps lépreux et tuberculeux.

Afrique :

Les cas sont isolés et rares; on relève 7 cas environ :

En Afrique du Sud : 4 cas.

Au Soudan Français : deux cas prouvés par culture et inoculation.

Au Soudan Anglo-Egyptien : 1 cas.

Les réactions cutanées ne sont positives qu'en Afrique du Sud : 8 % chez 140 sujets.

Dans la partie Nord de l'Egypte, une enquête chez 380 ouvriers, entre le Caire et Alexandrie, est restée négative.

Il ressort de cette longue énumération que deux grands foyers existent hors d'Europe. Le plus important est localisé à la jonction des trois fleuves : Missouri, Mississipi et Ohio; le second est situé en Amérique du Sud, Brésil et Argentine. A partir de ces deux pays, le taux diminue d'autant plus qu'on s'en éloigne davantage.

Dans le reste du monde on peut penser à un petit foyer localisé dans le Sud de l'Afrique et considérer les autres cas comme des cas isolés.

II. — L'histoplasmose en Europe

Les études sont ici beaucoup moins nombreuses, mais presque tous les pays ont eu cependant des hygiénistes pour s'inté-

resser à cette question. Les cas cliniques restent rares et souvent il est difficile d'écarter l'idée d'une importation.

En Angleterre : Duncan, dès 1942, signalait un cas prouvé mycologiquement, mais chez un soldat qui avait fait un séjour aux Indes et au Soudan. Crofton (31) signale, en 1950, deux sujets porteurs de multiples calcifications pulmonaires, allergiques à l'histoplasmine, mais là encore, ces deux sujets avaient visité peu de temps auparavant les zones endémiques américaines. La même année, Arblaster (5) trouve chez un malade, cracheur de sang par intermittence, de multiples calcifications pulmonaires; la réaction cutanée est positive, mais on ne peut mettre le germe en évidence, même par culture de moelle, et, de plus, ce sujet avait fait un long séjour au Canada. Tout cela allait suffire pour encourager des enquêtes cutanées. MacCraken (92) ne trouve aucun résultat positif chez des étudiants de Cardiff. Downes teste sans plus de succès 100 enfants de 2 à 12 ans, 12 habitant la campagne, 88 la ville (« Lancet », 1949, 1, 368). En Irlande, une enquête de Mac Weeney se montre absolument négative chez 320 enfants. Il en est de même d'une enquête hollandaise d'Orie et d'une enquête belge de Sillevaerts (138).

Parmi les pays en rapport avec les océans, le Portugal nous apporte un cas de Morales, mais on ne peut écarter absolument l'idée d'une importation. Un cas, cependant, a été signalé chez une femme qui n'avait jamais quitté son pays.

L'Espagne nous offre un cas qui semble bien isolé (22) mais aussi une enquête absolument négative chez 900 étudiants de Madrid (157).

L'Italie présente beaucoup plus d'intérêt car bien qu'on ne retrouve pas de cas cliniques, des enquêtes fructueuses ont été réalisées. Tassinari, en 1948 (148) trouve chez 50 tuberculeux d'un sanatorium d'Italie centrale, 12 réacteurs à l'histoplasmine (dont deux cependant ont longtemps résidé en Lybie et en Pologne). Dans le Nord, Baserga teste 303 sujets, avec un pourcentage positif de 4 %. Rossini, par contre, trouve une

seule réaction positive dans un sanatorium de Pavie; Volpe et Allegri (153) font des intra-dermo-réactions à 200 sujets de Venise, qui sont toutes négatives.

La Turquie a eu deux cas à Istamboul en 1946 et à Ankara en 1949 (signalons qu'on a trouvé, de plus, un chat infesté) (2). Mais trois enquêtes cutanées ont donné des résultats négatifs. Dans une enquête menée en 1951 chez 348 prisonniers, aucune réaction ne dépasse 2 mm. (101). Tout près, en Crète, en 1948, on ne met également aucune allergie en évidence.

Autres pays de voyageurs, les pays scandinaves et nordiques. Au **Danemark,** aucune réaction; en **Norvège,** Mochi (101) ne signale aucune positivité en 1950, si ce n'est quelques indurations de 2 mm. mais vite évanouies, puis Boe(16) en 1951, arrive au même résultat négatif.

Elo et Patiala (41), en **Finlande,** ne trouvent eux non plus aucun résultat chez 366 étudiants.

En Europe Centrale, on a signalé quelques cas. Riehl, à Vienne (122), dès 1925, rapporte la découverte, à l'autopsie, d'un sujet atteint d'un sévère exanthème récurrent pendant six ans, de nombreux organismes intracellulaires pour lesquels il pensa à l'histoplasma capsulatum. Mlesoch (100) en a signalé un plus récemment. Pashev (112) signale un cas en 1950, en **Bulgarie** : le tissu fémoral d'un enfant de 4 ans atteint de multiples lésions osseuses prouvées radiologiquement, donne par culture, des organismes ovalaires à double contour, intra et extra cellulaires identifiés comme histoplasma capsulatum. Mais les multiples enquêtes menées dans ces régions par le Who Tuberculosis Research Office n'ont jamais donné un résultat positif, aussi bien qu'en Pologne, en Tchécoslovaquie, en Roumanie. Nous n'avons pas connaissance d'études semblables en U.R.S.S. Mais à propos de l'Europe Centrale, Kelly et Woodruff (84) ont noté en Amérique une plus grande proportion de positifs parmi les malades nés en Europe Centrale : parmi 40 malades de cette catégorie nés en Pologne, Roumanie, Yougoslavie, on trouve 10 positifs, soit 25 %; alors que chez les autres sujets on a, sur 431 tests, 44 positifs, soit 10,2 %.

Nous voulons terminer cette revue européenne par un pays très voisin : la **Suisse.** Ce pays semblait touché puisque Koller et Kuhn (86) ont décrit deux malades réagissant à l'histoplasmine mais dont la symptomatologie assez complexe semble difficile à rattacher à l'histoplasmose. Ces réactions pourraient d'ailleurs s'expliquer par le fait que l'un a fait un séjour aux U.S.A., l'autre au Japon. De plus, Birkhauser (14) montre chez 110 enfants de l'orphelinat de Bâle, que l'épreuve est négative dans tous les cas. Une étude sur 550 recrues de l'armée est aussi négative. Grasset (63) enfin, fit en 1952 une magnifique étude chez 1.548 étudiants de Genève, de 24 ans en moyenne. Une première série de 466 comprenant 201 Suisses, et 265 étrangers, comprend 11 positifs, mais aucun Suisse (7 viennent d'U.S.A.); la deuxième série de 1.082 ne donne aucun positif chez les 556 Suisses, mais 24 positifs chez les étrangers (19 Américains) non Européens; un seul Suisse positif, cependant a séjourné longtemps en Amérique.

L'impression qui se dégage de cette revue est que l'existence en Europe de l'histoplasmose est bien minime pour ne pas dire nulle. Ce ne sont pas les quelques cas isolés, souvent d'importation, qui peuvent rivaliser avec les taux américains. Quant à l'allergie, elle est un argument de poids pour éliminer notre continent des zones endémiques, puisque seule l'Italie donne une très légère positivité.

TROISIEME PARTIE

L'HISTOPLASMOSE EN FRANCE

L'histoplasmose n'a jamais fait beaucoup parler d'elle en France jusqu'à ce qu'en 1950, Jambon et Bertrand, de Montpellier, aient diagnostiqué un cas. Nous étudierons ce cas clinique avant d'aborder les enquêtes cutanées rares, de Rocher, et surtout une enquête lilloise non publiée et notre enquête de la région bordelaise.

I. — Histoplasmose maladie

Ce sont MM. Jambon et Bertrand (82) qui pensèrent les premiers au diagnostic de l'histoplasmose en France, mais sous sa forme grave et mortelle. C'est le premier cas français publié, prouvé par la découverte du parasite dans les biopsies ganglionnaires et cutanées. Il s'agit d'une femme qui, d'abord, fait une maladie pulmonaire d'allure chronique pendant son adolescence, rejetant par intermittence (20 fois environ) de petits morceaux de calcaire blanchâtres, tantôt réguliers, tantôt irréguliers et cela sans hémoptysie. Après une année de calme, elle va, à 20 ans, après une grossesse, entrer dans une phase plus active de sa maladie, avec des périodes d'amaigrissement et d'asthénie, des épisodes fébriles, une adénite cervicale bilatérale lentement résolutive. A 31 ans, après une quatrième grossesse, marquée par une hémorragie de la délivrance et par une baisse de l'état général, elle entre dans un syndrome hémorragique, avec splénomégalie. Mais les examens sanguins n'apportent aucune aide au diagnostic, tout étant normal. De la plé-

nisplénite se manifeste, malgré un traitement radiothérapique. Un an après, l'état général s'altère beaucoup plus. L'hypersplénisme entraîne des perturbations générales importantes et la splénectomie est décidée sur le diagnostic de splénomégalie fibreuse isolée. A ce moment, vont apparaître, sur le flanc et le bras de petits éléments cutanés de 4 mm. de diamètre, de couleur chamois, non ulcérés et accompagnés de petits ganglions satellites. La splénectomie est abandonnée après laparatomie car on découvre un foie petit, roux, dur et bosselé.

Des examens histologiques allaient apporter la clé du diagnostic, surtout ceux de la peau et du ganglion : on découvre, en effet, dans ces deux échantillons, à l'immersion, de nombreux histiocytes transformés en macrophages et bourrés de parasites encapsulés avec un noyau central et un blépharoblaste. Le diagnostic d'histoplasmose fut alors évoqué et cette malade, malgré de nombreux traitements, mourut dans un état de cachexie avec un syndrome hémorragique lié à l'hypersplénisme. L'intra-dermo à l'histoplasmine fut négative. Il est à signaler que cette femme n'avait jamais quitté la France.

Il est important de savoir s'il n'y a aucun doute à avoir, car ce serait admettre que cette maladie peut se développer dans notre pays. Le tableau clinique peut absolument évoquer une histoplasmose puisqu'on a défini cette maladie comme une cytomycose réticulo-endothéliale (98) pouvant souvent prendre le masque d'une leucose comme le signale Kuzma (89), tableau assez évocateur dans ce cas (fièvre, hémorragie, splénomégalie). La réaction négative à l'histoplasmine n'est pas un argument contraire car elle est normalement négative dans les formes généralisées graves. Mais nous regretterons cependant que pour un cas de cette importance, les investigations n'aient pas été poussées au maximum; nous savons la difficulté de mettre en évidence le parasite dans les tissus pour l'avoir éprouvée dans nos propres recherches expérimentales sur le chien et le cobaye. Aussi, cette découverte devrait être affirmée par des cultures de tissus, avec conservation de la souche et des inoculations, car il semble étonnant de trouver ainsi un cas dans un

pays où, comme nous allons le voir, les enquêtes cutanées ne sont guère en faveur d'une extension de la maladie. Cependant, Jambon et Bertrand sont affirmatifs et le tiennent pour le premier cas français. Cette observation d'ailleurs suffit à faire naître des études épidéméiologiques.

II. — Tests cutanés

Nous ne connaissons pas de publications françaises autres que celle de Rocher (122) ; son enquête, à Saint-Hilaire-du-Touvet, fut menée entre 1949 et 1950 sur 463 sujets, 318 hommes et 145 femmes, en majorité français de Lyon et des Alpes, mais avec un pourcentage relativement important de sujets originaires d'Italie et d'Afrique du Nord. Il n'y eut pas une seule réaction positive à l'histoplasmine.

M. le Professeur Gernez-Rieux a bien voulu nous permettre de publier le résultat des recherches qu'il a entreprises dans le département du Nord. Il a étudié 147 sujets par des tests cutanés à l'histoplasmine, à la coccidiomycine et à la blastomycine. Ces sujets sont classés en trois groupes :

Le premier groupe comprend 91 enfants de 2 à 10 ans atteints de primo-infection bacillaire. Tous furent négatifs à l'histoplasmine et à la blastomycine, deux furent douteux à la coccidiomycine.

Le deuxième groupe révèle chez 50 enfants de 2 à 11 mois, non tuberculeux, 50 négatifs à la blastomycine et à la coccidiomycine et un douteux à l'histoplasmine.

Le troisième groupe, enfin, se compose de dix adultes porteurs de calcifications pulmonaires. Tous sont négatifs aux trois antigènes.

En résumé, seule une réaction douteuse fut trouvée.

Nous remercions M. le Professeur Gernez-Rieux d'avoir bien voulu nous communiquer ces résultats.

Le Docteur Balgairies, qui a mené une enquête chez une centaine de sujets de la même région, ne trouve, lui aussi, qu'une réaction douteuse à l'histoplasmine.

Ce pourcentage dérisoire semble, pour le moment, nier l'existence de l'infestation dans cette région de France.

Dans le Sud-Ouest, M. le Docteur Fréour a dirigé les recherches dans des aériums de la région bordelaise.

Travaux réalisés dans la région bordelaise :

Méthode : nous avons employé la méthode habituelle. L'histoplasmine utilisée est l'histoplasmine fournie par le Docteur Peterson de l'Université de Vanderbilt et fabriquée par la firme Lilly.

Chaque enfant est testé par trois intradermoréactions :

à l'histoplasmine au 1/100e,

à la tuberculine au 1/1.000e,

à la coccidioïdine au 1/100e.

417 enfants en repos dans des aériums et sanatoriums de la région arcachonnaise ont été testés. Leur âge varie de 3 à 12 ans.

Des radiographies ont été faites à chacun.

La lecture des résultats eut lieu à la 48e heure.

Résultats globaux : nous désignerons par H + les réactions positives à l'histoplasmine.

Par T + les réactions positives à la tuberculine.

Par C + les réactions positives à la coccidioïdine.

Sur 417, il y a H + = 38, soit 9,1 %,

mais H + seule = 0, soit 0 %

H + C + T— = 5, soit 1,2 %

H + T + = 33, soit 7,9 %.

Discussion : mais tous ces cas doivent être considérés en détail car ils sont sujets à discussion.

Tout d'abord, le résultat ne doit être considéré comme positif que si l'on a une induration et une zone d'œdème mesurant au minimum 0,5 cm. de diamètre, désignant d'après Smith par + les dimensions de 0,5 à 0,9 cm. ; ++ les dimensions de 1 à 1,4 cm.

Or, presque tous nos tests à l'histoplasmine sont à la limite, n'ayant que 5 mm. de diamètre, sauf 6 cas, sur lesquels nous reviendrons.

Voyons en détail les résultats intéressants :

Dans une première série de recherches, sur 208 enfants, il n'y eut aucun résultat positif à l'histioplasmine.

Dans une deuxième série, 101 enfants furent testés : 36 furent positifs à l'histioplasmine. Parmi ces 36, nous trouvons 4 anergiques à la tuberculine par cuti-réactions et par intradermo-réactions, qui présentent une faible réaction à l'histoplasmine (+). Mais cette réaction est associée à une réaction à la coccidioïdine. Ce sont de petits Parisiens admis pour fatigue générale. Des radiographies montrent, pour l'un de petits nodules densifiés de la région para-hilaire. Le second, qui a une réaction de 6 mm. à l'histoplasmine, présente de petites calcifications hilaires droites. Le troisième a une réaction de 5 mm. et ses hiles sont granités, la base droite a un aspect floconneux avec accentuation des arborisations. Le quatrième, enfin, avec une réaction de 6 mm. présente un aspect mité et floconneux de la région para-hilaire.

Ces quatre réactions doivent-elles être considérées comme vraiment positives ?

La clinique ne donne aucun appoint : la fatigue générale est trop fréquente chez les enfants; les images radiologiques sont bien banales et bien peu spécifiques : les calcifications relevées ont une étiologie tellement variée qu'on ne peut s'appuyer sur elles pour porter le diagnostic d'histoplasmose. Les tests sont à la limite de la positivité, et, d'ailleurs, ils ne sont pas isolés, toujours associés à une réaction à la coccidioïdine. Nous sommes, peut-être, devant ces réactions croisées sur lesquelles nous avons fortement insisté. Ce travail ne fait que confirmer leur existence déjà affirmée par les Américains. Ces enfants doivent-ils leur double réaction positive à une infection par histoplasma capsulatum ou par coccidies, ou bien même par un autre parasite quelconque, encore inconnu ?

Sur les 32 réactions, positives à la fois, à l'histoplasmine et à la tuberculine, six présentent une particularité : les réactions à l'histoplasmine sont de ++ (9 à 14 mm.). Mais elles correspondent à des réactions également fortes pour la tuberculine (++). Parmi ces six, probablement des primo-infections, nous relevons trois formes non pulmonaires : un mal de Pott stabilisé, avec des adénopathie densifiées para-hilaires, présente une réaction de 10 mm. à l'histoplasmine, une cuti ++ à la tuberculine et une réaction à la coccidioïdine de 8 mm.

Une tumeur blanche du genou, avec aussi des petits nodules densifiés para-hilaires a une réaction de 12 mm. à l'histosente une réaction de 10 mm. à l'histoplasmine, une cuti ++ une intradermo à la coccidioïne de 12 mm. 5.

Un autre mal de Pott stabilisé avec de grosses adénopathies latéro-trachéales est accompagné d'une réaction de 9 mm., d'une cuti de ++. Les formes pulmonaires, qui se traduisent par des calcifications de taille variable sont associées à des réactions papuleuses de 10 mm. pour l'histoplasmine et à des cuti de ++.

Il semble que ces six cas ne peuvent servir à affirmer l'histoplasmose, car ils ne sont pas isolés. Nous ne reviendrons pas sur l'association avec des réactions à la coccidioïdine. Ce qui est plus frappant, c'est l'association entre des réactions à la fois fortes pour la tuberculine et pour l'histoplasmine. Lorsque nous avons entrepris ces travaux, nous n'avions pas connaissance des travaux danois que nous avons déjà signalés : nous ne pouvons dire si notre histoplasmine n'a pas été contaminée par de la tuberculine restant sur la verrerie. Peut-être, pouvons-nous expliquer ainsi ces réactions, puisque nous avons vu qu'il fallait écarter l'idée de réactions croisées entre ces deux antigènes.

Dans une troisième série de 108 enfants au repos au Moutchic, deux seulement sont positifs à l'histoplasmine :

L'un de 9 ans est atteint d'une arthrite indéterminée du genou droit, guérie sans séquelle. La radiographie pulmonaire est sensiblement normale; la radiographie du genou est nor-

male, mais le cliché initial n'a pu être retrouvé. Une cuti-réaction de Pirquet et une intra-dermo-réaction à la tuberculine sont négatives. L'intra-dermo-réaction à l'histoplasmine est positive (++) de 1 cm. 5.

L'autre, de 5 ans, est porteur d'une adénopathie sous-maxillaire droite tuberculeuse fistulisée. Son cliché montre des adénopathies hilaires et para-hilaires. Sa cuti et son intra-dermo-réaction à la tuberculine sont très fortement positives. L'intra-dermo à l'histoplasmine est de +++ (1 cm.).

Ces deux cas semblent les plus intéressants de la série, car, si pour le dernier on ne peut écarter absolument l'idée d'une contamination par verrerie, bien que la réaction à l'histoplasmine soit vraiment forte, pour le précédent il nous faudrait bien admettre qu'il s'agit là d'une vraie réaction positive : cette réaction est en effet isolée, et trop fortement positive pour qu'il s'agisse d'une réaction croisée due à un autre parasite. Mais la certitude aurait été apportée par la mise en évidence du parasite : il eut fallu faire une ponction sternale avec culture; malheureusement les investigations n'ont pu être aussi poussées.

Ce test positif veut-il dire que l'histoplasmose existe dans la région bordelaise sous sa forme chronique ? Nous ne le croyons pas.

Il est en effet troublant de constater que jamais Rocher n'a eu de réactions positives dans ses enquêtes, pas plus que les médecins lillois. Aussi troublant est le fait que sur nos 417 tests, nous ne pouvons trouver qu'un seul cas positif, presque indiscutablement. Il semble d'ailleurs nécessaire, dans un pays comme le nôtre, où nous avons tout lieu de ne pas croire à l'histoplasmose, d'éprouver chaque cas au maximum.

Nous pouvons encore élever une dernière objection à nos cas positifs : les auteurs finnois Elo et Patiala (42) ont signalé que le taux de réactions positives à l'histoplasmine et à la coccidioïdine était plus élevé chez des sujets qui avaient reçu des antibiotiques mycéliens, comme si ces antibiotiques étaient en même temps des antigènes sensibilisant le sujet. Groover (66)

avait déjà noté une sensibilité à l'histoplasmine secondaire à une thérapeutique antibiotique :

Un sujet qui avait originellement une réaction négative à l'histoplasmine montra une induration de 10 mm. à une dilution de 1/1.000, après avoir reçu un traitement par pénicilline pour syphilis.

Nous voyons donc que les critiques ne manquent pas à nos réactions positives. En considérant notre étude, nous ne devons penser qu'un seul cas reste vraisemblable. Ce n'est pas suffisant pour penser à la possibilité de l'histoplasmose en France.

Si nous nous replaçons dans l'ensemble de la France, nous voyons que le pourcentage de cas positifs devient dérisoire. Il nous reste en effet un cas clinique qui n'est pas sans critique et un test positif. Si nous en croyons Mochi, la découverte de quelques réactions, peu nombreuses, dans un pays où les cas cliniques sont absents, peut servir à éliminer l'idée d'une infection, non seulement par histoplasma capsulatum, mais aussi par d'autres champignons.

Nous croyons qu'actuellement nous pouvons, en France, éliminer la possibilité d'une telle infestation mais en gardant cependant à l'esprit le cas de Montpellier et notre test positif.

DISCUSSION GENERALE

De toutes les études réalisées, il ressort que l'histoplasmose existe à l'état endémique dans les Etats de l'Est et du Centre des U.S.A. De nombreux cas cliniques et un taux élevé de réactions positives à l'histoplasmine le prouvent. Ces cas et ces réactions diminuent d'ailleurs assez rapidement dès qu'on s'éloigne de cette zone.

Un autre foyer endémique se situe en Amérique du Sud subdivisé en deux, l'un au Brésil, l'autre en Argentine.

Enfin, l'Afrique du Sud nous offre un îlot pour lequel nous pouvons parler d'endémicité, bien que déjà son importance soit moins nette.

Dans toutes les autres parties du monde, peu nombreux sont les cas cliniques décrits, et les réactions positives à l'histoplasmine n'atteignent que des pourcentages bien minimes; beaucoup d'entre elles d'ailleurs n'échappent pas à une critique approfondie. Bien des cas peuvent être expliqués par l'importation après un séjour en zone endémique, ainsi que certaines réactions dues à une infestation au cours d'un voyage. Il en est ainsi pour notre pays.

Nous pouvons penser qu'actuellement, il n'y a pas d'infestation par l'histoplasma capsulatum en France. Mais ne pourra-t-elle pas se produire ? C'est un problème de contagion. Car on pourrait se demander pourquoi cette maladie ne se développerait pas ici ? Le champignon est capable de vivre; nous avons, au Laboratoire d'Hygiène, des cultures entretenues depuis près de deux ans, toujours aussi pathogènes pour l'animal; le champignon se conserve même en dehors des milieux : dans l'enceinte fermée où nous manipulons nos cultures, nous avons laissé des tubes remplis du milieu déjà décrit, et nous avons vu se développer au bout de quelques jours des colonies qui, macrosco-

piquement et microscopiquement s'affirmaient être des colonies d'histoplasma capsulatum. La maladie est transmissible à différents animaux de laboratoire : nous l'avons vérifié en la transmettant à des cobayes sains et à des chiens par voie aérienne (52). Rien ne semblerait s'opposer à son extension. On peut même se demander comment il se fait que l'histoplasmose ne soit pas déjà apparue de façon importante : il y a de telles migrations, de tels échanges de population depuis quelques années, que les germes peuvent bien être apportés sur notre territoire. Parmi les soldats américains qui sont venus et qui viennent, il y en a qui arrivent des zones endémiques et peuvent apporter avec eux le champignon.

Il faut donc bien penser que la contagion ne se fait pas d'homme à homme, bien que ce soit l'hôte le plus infesté. Les animaux semblent comme l'homme des victimes de la maladie, et non des réservoirs comme on l'avait cru en découvrant le champignon chez eux (36). D'ailleurs, les espèces sensibles sont répandues sur tout le globe, ce qui contraste avec la distribution localisée de l'histoplasmose et leur taux de sensibilité à l'histoplasmine est à peu près semblable au taux humain (Furcolow), ce qui semble indiquer que bêtes et gens sont infectés par une source commune. On a pensé à l'eau de rivière où l'on a retrouvé l'histoplasma capsulatum, mais c'est surtout le sol qui a retenu ces derniers temps l'attention des chercheurs, et qui paraît la source la plus vraisemblable. Le champignon a été retrouvé dans le sol (45-62) surtout dans les régions endémiques : comme dans le Tennessee (161). C'est là qu'il faut voir la clé de ce problème.

Si nous considérons d'ailleurs les zones endémiques, nous remarquons que la zone d'Amérique du Nord est centrée sur la jonction de trois fleuves : le Missouri, l'Ohio et le Mississipi. Les deux foyers du Sud sont également centrés sur des rivières, l'Amazone au Brésil, et la rivière Parana en Argentine. Et c'est en s'éloignant des rivières qu'on voit l'infestation diminuer.

Comment ne pas penser, comme l'ont déjà fait Beadenkoff et Loosli que ce sont ces rivières qui disséminent ce cham-

pignon arraché au sol lors des grosses pluies, l'air finissant de le distribuer sur une certaine distance.

S'il en est ainsi, notre pays serait absolument à l'abri. Car nos terres ne sont pas semblables, quoique nous ignorions le rôle de la nature du sol (acide et peu perméable dans les échantillons positifs). Nous n'avons pas non plus ces grandes rivières. Mais en Afrique du Sud, il y a un foyer et la terre n'est-elle pas différente ? En fait, rien n'est encore précis quant à la contagion, et tant que nous ne sommes pas fixés, nous ne pouvons rien affirmer pour l'avenir. Il faudrait faire d'autres enquêtes dans différentes régions de France, enquêtes qui ne doivent pas se limiter aux établissements spécialisés, tel qu'un sanatorium. Les sujets sont alors atteints d'une maladie qui a déjà été prouvée. Il faudrait tester une masse de sujets différents, sains, tels que des étudiants, des infirmières, comme on l'a fait en Amérique, ou des prisonniers, comme on l'a fait au Brésil. Il faudrait associer d'autres études aux tests cutanés peu spécifiques et faire, par exemple, une culture de moelle sternale chez les sujets allergiques à l'histoplasmine.

D'un point de vue plus pratique, plus clinique, il faudrait penser à cette maladie. Combien de fois voyons-nous des infiltrats pulmonaires sur lesquels on ne met aucune étiquette étiologique. On pense à une forme tuberculeuse, mais on n'arrive pas à en faire la preuve bactériologique. Certes, il y a une foule d'étiologies, mais pourquoi ne pas essayer, par un test cutané ou une ponction sternale avec culture de moelle, de mettre en évidence l'histoplasmose. C'est le seul moyen de voir si oui ou non elle existe en France. C'est en plaçant sa recherche dans les examens de routine à côté de la tuberculose que les Américains ont vu sa fréquence.

Il semble donc logique, en espérant que ce soit inutile, de se tenir sur ses gardes. Le meilleur moyen est de connaître cette maladie pour savoir la déceler et, par des enquêtes régulières de surveiller son apparition et son extension s'il y a lieu.

Actuellement, certes, il ne semble pas y avoir de danger et les arguments en faveur de son existence sont trop faibles, trop

soumis à des critiques pour penser que cette maladie existe dans notre pays. Les enquêtes négatives de Rocher et notre enquête, à peine affirmative et sous réserves, semblent, malgré le cas de Montpellier, écarter pour l'instant l'hypothèse de l'existence de l'histoplasmose dans notre pays.

Formulons l'espoir, pour terminer, que si des études ultérieures ont lieu, elles se terminent par la même note optimiste, ou même que cette question reste bien secondaire dans notre pays.

CONCLUSIONS

1° L'histoplasmose est une mycose qui, décrite pour la première fois par Darling, passa longtemps pour une maladie grave, rare, tropicale, et caractérisée par une atteinte du système réticulo-endothélial. Mais, peu à peu, se dégagèrent des formes plus bénignes, localisées et même des formes inapparentes; cela grâce à l'histoplasmine, antigène mycélien qui donne des réactions cutanées spécifiques. L'histoplasmose devenait une maladie fréquente, souvent bénigne, intéressant un domaine plus large que la seule région tropicale.

Dans le monde entier naissaient des recherches pour fixer son extension. Le meilleur moyen d'enquête reste le test cutané à l'histoplasmine, malgré un manque de spécificité envers les autres champignons, qui peut être évité en poussant les dilutions. Certaines recherches de laboratoire, comme l'isolement du germe ou la fixation du complément, excellents appoints pour un diagnostic, sont insuffisantes pour rechercher le taux d'infestation.

2° L'étude de l'extension mondiale, en se basant sur le taux de morbidité et le taux de réactions positives à l'histoplasmine, montre que la maladie reste limitée à deux foyers importants, en Amérique du Nord à la jonction de trois fleuves, le Missouri, l'Ohio et le Mississipi, et en Amérique du Sud, en Argentine autour de la rivière Parana, et au Brésil autour de l'Amazone. L'Europe ne compte que quelques cas isolés qui sont d'ailleurs peut-être importés. Une seule enquête est positive en Italie.

3° En France, un seul cas est rapporté, évoquant une forme généralisée et grave. Mais on hésite à s'appuyer sur lui pour admettre l'existence de la maladie. D'autant plus qu'une en-

quête cutanée à Saint-Hilaire est négative, ainsi qu'une enquête menée dans la région lilloise.

Notre étude dans la région bordelaise nous donne un pourcentage de 9,1 %, mais les mêmes doutes persistent car ces réactions sont très faiblement positives, et ne sont pas isolées. Un seul test semble vraiment indiscutable, ce qui n'est pas suffisant.

4° Notre pays semble donc à l'abri, et pour le moment la maladie paraît bien localisée, surtout dans les deux Amériques. On ne peut expliquer ce fait que par la contagion. Mais dans ce domaine, tout n'est encore qu'hypothèse, et tant que le mode de transmission n'est pas prouvé, mieux vaut se tenir sur ses gardes.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU

Le 26 novembre 1952

Pour le Doyen,

L'Assesseur :

R. SIGALAS.

Le Président de Thèse :

F. PIÉCHAUD.

Vu et permis d'imprimer

Bordeaux, le 27 novembre 1952

Le Recteur,

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Absher (W.-K.), Cline (F.-J.-R.). — (1949) *Am. Rev. Of. Tuberc-* 59-643. Etude combinée de la sensibilité à différents antigènes et des calcifications dans les Montagnes Rocheuses.
2. Akun (R.-S.). — (1950) *J. of the Am. Vet. Med. Assoc.* 116-43. Histoplasmose chez un chat.
3. Allem (R.-S.). — (1948) *Am. J. Trop. Med.* 28-857. Histoplasmose expérimentale.
4. Almeida, Lacaz, Monteiro. — (1951) *Rev. Paul. de Med.* 38-578. Réactions à l'histoplasmine chez des étudiants.
5. Arblaster. — (1950) *Thorax.* 5-133. Histoplasmose pulmonaire.
6. Armstrong (J.-W.). — (1949) *Am. J. of Pub. Health.* 39-1.136. Study of reactors to histoplasmine.
7. Bablet. — (1947) *Biologie Médicale.* 36-3. Histoplasmose, maladie d'avenir ?
8. Ballesteros, Rotter (G.). — (1950) *Rev. Fac. Med. Bogota.* 19-241. Histoplasmose bénigne en Colombie.
9. Bass (H.-E.). — (1950) *J. Am. Med. Ass.* 143-1.041. Etude récente de l'histoplasmose et de la coccidiose.
10. Beadenkoff (W.). — (1949) *Pub. Health. Rep.* 64-17. Tuberculine, histoplasmine.
11. Beandenkoff (W.-G.), Loosli (C.-G.). — (1951) *J. Am. Med. Ass.* 146-621. Histoplasmose, tuberculose, coccidiose.
12. Bergouignan (M.). — (1949) *J. Méd. Bordeaux.* 26-66. Histoplasmose et toxoplasmose.
13. Biggs (A.-D.), Rigby (R.-G.). — (1948) *The J. of Ped.* 32-393.
14. Birkhauser. — (1950) *Rev. Suisse Tub.* 5-313. Tuberculine et histoplasmine à Bâle.
15. Bocobo (F.-C.), Reyes (A.-C.). — (1950) *Acta Med. Philippina.* 7-2. Sensibilité à l'histoplasmine et la tuberculine chez des étudiants.

16. Boe (J.), Lindenv, Tveit (J.). — (1951) *Acta Med. Scandinavia.* 139-196. Sensibilité à l'histoplasmine et la coccidioïdine en Norvège.

17. Brandt (F.-A.). — (1950) *J. of Path. and Bact.* 62-259. Réactions des tissus chez des animaux de laboratoire.

18. Bunnel (I.-L.), Furlolow (M.-L.). — (1948) *Pub. Health. Rep.* 63-299. Rapport de 10 cas prouvés d'histoplasmose.

19. Cancela Freijo. — (1949) *Ann. Fac. Med. di Montevideo.* 34-1049. Histoplasmose de Darling.

20. Carvalho. — (1950) *Rev. Bras. di tub.* 18-133. Aspects radios de l'histoplasmose pulmonaire.

21. Carvalho. — (1950) *Clin. Tisiol.* 4-35. Tests cutanés chez 1.372 sujets au Brésil.

22. Casas Carnicero, Velasco Alonso. — (1945) *Gaz. Med. esp.* 19-344.

23. Catanei. — (1945) *Arch. Inst. Pasteur Alg.* 23-169, 23-260.

24. Christie, Amos, Peterson. — (1945) *Am. J. of. Pub. Health.* 35-1.131. Calcifications pulmonaires chez des sujets ne réagissant pas à la tuberculine.

25. Christie (A.), Peterson (J.-C.). — (1946) *J. Am. Med. Ass.* 131-658. Calcifications pulmonaires et sensibilité aux antigènes cutanés.

26. Christie (A.). — (1950) *Annals of the New-York States Acad. of Sciences.* 50-1.283. Histoplasmose et calcifications pulmonaires.

27. Clark White (F.), Harry, Hill. — (1950) *Am. Rev. of Tuberc.* 62-1. Calcifications pulmonaires disséminées.

28. Cole, Prior, Saslaws. — (1950) *J. Am. Vet. Med. Ass.* 116-135. Détection d'histoplasmose canine par le test à l'histoplasmine.

29. Conant. — (1941) *J. Bact.* 41-563. Etude du cycle d'H.C. par les cultures.

30. Conant. — (1945) *Manual of Clinical Mycology.* Histoplasmose.

31. Crofton. — (1950) *Thorax.* 5-340. Un cas probable d'histoplasmose en Angleterre.

32. Cronk (G.-A.). — (1951) *N. Y. States J. of Med.* 51-1.919. Calcifications pulmonaires et sensibilité à l'histoplasmine dans l'Etat de New-York.

33. Darling (S.-T.). — (1908) *Arch. Int. Med.* 2-107. Premier cas décrit.

34. Day (R.). — (1949) *Am. J. of Ophtalmology.* 32-1.317. Histoplasmose oculaire.

35. De Monbreun (W.-A.). — (1934) *Am. J. Trop. Med.* 14-93. Culture et caractères culturaux de l'histoplasma capsulatum.

36. De Monbreun. — (1939) *Am. J. Trop. Med.* 19-565. Le chien, source d'infection.

37. Derifield (R.-S.), Cole (R.-C.). — (1951) *J. of Iowa State Med. Soc.* 41-16. Sensibilité à l'histoplasmine dans l'Iowa.

38. Derry, Card. — (1942) *Lancet.* 1-224.

39. Dickie (H.-A.), Clark (E.-A.). — (1948) *Am. Int. Med.* 28-1.087. Sensibilité à l'histoplasmine et à la tuberculine en relation avec les calcifications pulmonaires.

40. Dodd, Tomkins (E.-H.). — (1934) *Am. J. Trop. Med.* 14-127. Un cas d'histoplasmose chez un enfant.

41. Elo (R.), Patiala (R.). — (1950) *Ann. Med. int. fenn.* 39-151. Etude des tests cutanés.

42. Elo (R.), Patiala (R.). — (1950) *Ann. Med. int. fenn.* 39-156. Effets des antibiotiques sur les tests cutanés à l'histoplasmine.

43. Edwards, Lewis, Palmer (C.-E.). — (1948) *Annual Meeting of the Nat. Tub. Assoc.* Découvertes radiologiques chez des infirmiers à leur admission.

44. Emmons (C.), Olson (J.), Eldrigge (W.-W.). — (1945) *Pub. Health. Rep.* 61-394.

45. Emmons (C.-W.), Bell (J.-A.), Olson (B.-S.). — (1947) *Pub. Health. Rep.* 62-1.642.

46. Emmons (C.-W.). — (1949) *Pub. Health. Rep.* 64-892.

47. Emmons (C.-W.). — (1950) *Am. J. of Pub. Health.* 40-436. Animaux réservoirs.

48. Ferebee (S.-H.), Furcolow (M.-L.). — (1947) *Pub. Health. Rep.* 62-834. Sensibilité à l'histoplasmine chez des parents.

49. Fisher (I.-H.), Marks (A.-R.), Wilson (J.-E.). — (1951) *W. Va Med.* J. 47-114. Histoplasmose.

50. Freour (P.). — (1951) *Rev. du Praticien.* 1-335. Histoplasmose.

51. Freour (P.), Arnoux-Laujac. — (1951) *J. Français Med. Chir. Thor.* V. 576. Notes sur 400 tests cutanés à l'histoplasmine.

52. Freour (P.), Claveleau. — (1951) *J. Français Med. Chir. Thor.* V. 578. Transmission expérimentale par la voie pulmonaire.

53. Furcolow (M.-L.), Mantz (H.-L.), Lewis (I.). — (1947) *Pub. Health. Rep.* 52-1.711.

54. Furcolow (M.-L.). — (1948) *Am. J. Clin. Path.* 18-171. Tests cutanés à l'histoplasmine.

55. Furcolow (M.-L.). — (1949) *Pub. Health. Rep.* 64-1.363. Calcifications pulmonaires associées à une sensibilité à l'histoplasmine.

56. Furcolow (M.-L.). — (1950) *Pub. Health. Rep.* 65-965. Observations d'histoplasmose.

57. Furcolow (M.-L.). — (1950) *Post graduate Med.* 8-15. Calcifications pulmonaires sans allergie à la tuberculine mais avec allergie à l'histoplasmine.

58. Furcolow (M.-L.), Menges (R.-W.) — (1952) *Am. J. Pub. Health.* 42-926. Comparaison des taux de sensibilité à l'histoplasmine chez l'homme et les animaux dans le Boone-County.

59. Furcolow (M.-L.) et Coll. — (1952) *J. of Lab. Clin. Med.* 40-182. Fréquence des infections de laboratoire par H.C. et caractères cliniques.

60. Gines (A.-R.) et Coll. — (1949) *Hoja Tisiologica.* 9-354. Histoplasmine au Paraguay.

61. Gusker (D.), Fuentes, Gohez del Campo. — (1950) *Boletin de la oficina S. Panam.* 29-715. Enquête cutanée à différents antigènes à Mexico.

62. Goddart (J.-C., Edwards (L.-B.), Palmer (C.-E.). — (1949) *Pub. Health. Rep.* 64-820. Relations entre la sensibilité à la tuberculine et à l'histoplasmine et les calcifications pulmonaires.

63. Grasset (E.), Press (P.). — (1952) *Press Méd.* 60-521. Importance épidémiologique et médico-sociale de l'histoplasmose.

64. Grayston (J.-T.). — (1951) *Sciences.* 114-323. Isolement de H.C. du sol.

65. Green (P.). — (1950) *Canadian Med. Ass. J.* 63-143. Calcifications pulmonaires et sensibilité à l'histoplasmine.

66. Groover. — (1947) *Arch. Int. Méd.* 80-496. Sensibilité à l'histoplasmine dans le diagnostic des pneumopathies.

67. Guy (R.), Panisset (M.), Frappier (A.). — (1949) *Canadian J. of Pub. Health.* 40-306. Sensibilité à l'histoplasmine dans une tribu indienne.

68. Hansman (N.), Schenker (D.). — (1930) *Am. Rev. of Tub.* 10-731.

69. Hazen (E.-L.), Tahler (E.-D.). — (1950) *J. of Invest. Dermat.* 15-205. Histoplasmose expérimentale de la peau et des muqueuses du lapin.

70. Heilbrunn (J.-B.), Cain (A.-R.). — (1950) *J. of Missouri State Med. Ass.* 47-503. Histoplasmose pulmonaire clinique.

71. Henderson (R.-G.), Puberton (H.), Moore (C.-T.). — (1942) *J. Am. Med. Ass.* 118-885. Histoplasmose cause d'ulcération intestinale chronique.

72. High (R.-H.), Zwerling (H.-B.), Furcolow (M.-L.). — (1947) *Pub. Health. Rep.* 62-20. Calcifications pulmonaires. 113 cas.

73. Hodgson, Weed (L.-A.), Clagetto. — (1950) *J. of Thorac. Surg.* 20-97. Histoplasmose pulmonaire. Revue et rapport d'un cas.

74. Hoekenga, Tucker. — (1950) *Bol. de la Ofic. San. Panam.* 29-1.135. Sensibilité à l'histoplasmine en Honduras. 300 cas.

75. Houck (G.-H.). — (1947) *Am. J. Med.* 3-663.

76. Howell (A.). — (1939) *Mycologia.* 31-191. Histoplasmose.

77. Howell (A.). — (1947) *Pub Health. Rep.* 62-631. Etudes quantitatives des réactions croisées entre l'histoplasmine et blastomycine.

78. Howell (A.), Kipkie (G.-F.), Bruyere (T.P.). — *Pub. Health. Rep.* 65-722. Etudes sur l'histoplasmose expérimentale.

79. Hudson, Moore, Phillips. — (1948) *Lancet.* 68-142.

80. Iams (A.-M.). — (1950) *Ann. N.Y. Acad. of Sciences.* 50-1.380. Test à l'histoplasmine.

81. Ireland (H.-D.). — (1951) *J. of the Michigan State Med. Soc.* 50-619. Réacteurs à l'histoplasmine et tuberculine dans le Kent-County.

82. Jambon (M.), Bertrand (L.). — (1950) *Montpellier Médical.* 37-448. Histoplasmose viscérale de l'adulte.

83. Johnson (H.-E., Batson (R.). — (1948) *Dis. of Chest.* 14-517. Histoplasmose pulmonaire bénigne. 1 cas.

84. Kelly (R.-G.), Woodroff (C.-E.). — (1950) *Am. Rev. of Tuber.* 61-269. Sensibilité à l'histoplasmine.

85. Kligman, Mescon, Delamater. — (1951) *Am. J. of Clinic. Path.* 21-86. Coloration de Hotchkiss-Mac Mannus.

86. Koller, Kuhn. — (1948) *Sweiz. Med. Woch.* 78-1.947. Histoplasmose. 2 cas.

87. Krug (E.-S.), Glenn. — (1941) *Lancet.* 68-206.

88. Kurung (J.). — (1947) *Am. Rev. of Tub.* 55-385. Isolement et identification de champignons pathogènes à partir de crachats.

89. Kuzma. — (1947) *Dis. of the Chest.* 13-338. Histoplasmose. Découvertes pathologiques et cliniques.

90. Long (E.-R.), Stern (W.-H.). — (1943) *Radiology.* 41-144.

91. Mac Craken (B.-H.). — (1948) *Thorax.* 3-45. Histoplasmose.

92. Mac Craken (B.-H.). — (1949) *Lancet.* 1-284. Histoplasmose et tuberculose.

93. Mackie (T.-T.), Huntes (G.), Worth (C.-B.). — (1945) *Manual of Tropical Med.*

94. Mackinnon (J.-E.), Gurbi (J.). — (1950) *An. Fac di Med. Montevideo.* 35-1.191. Coloration de la capsule d'H.C. par le carmin de Best.

95. Mackinnon (J.-E.), Chaparro (H.-A.). — (1951) *Hosp. Vina del Mar.* 7-25. Résultats d'une enquête sur la sensibilité à l'histoplasmine et la coccidioïdine à l'Hôpital Vina del Mar.

96. Mac Leod, Emmons, Ross. — (1946) *J. of Pediat.* 26-275. Deux cas d'histoplasmose fatale avec réactions cutanées négatives.

97. Marsiaj (N.), Py (A.), Pegas (N.). — (1950) *Rev. Brasil. Med.* 7-157. Recherches sur la sensibilité à l'histoplasmine dans le Rio Grande do Sul.

98. Meleney (H.-E.). — (1940) *Am. J. Trop. Med.* 20-603. Histoplasmose. Revue.

99. Menges (R.-W.), Furcolow (M.-L.), Ruhe (J.-S.). — (1950) *Pub. Health. Rep.* 65-628. Histoplasmose expérimentale chez le chien.

100. Mlezoch (F.), Kopp (E.). — (1951) *Wien. Sch. inn. Med.* 32-393. Histoplasmose en Autriche.

101. Mochi (A.), Edwards (P.-Q.). — (1952) *Bull. Org. Mond. Santé.* 5-259. Distribution géographique de l'histoplasmose.

102. Muller (H.). — (1932) *Gen. Tijdschr. Med. Ind.* 72-889.

103. Murphy (R.-J.), Peck, Vincent (B.). — (1951) *Am. J. Pub. Health.* 41-1.521. Sensibilité à l'histoplasmine en Caroline du Nord.

104. Murray (J.-F.), Brandt (F.-A.). — (1951) *Am. J. Pub. Health. of Path.* 27-783 Histoplasmose et lymphome.

105. Nino (F.-L.), Carlos Rey (J.), Lange (W.). — (1950) *Rev. Ass. Med. Argent.* 64-689. Histoplasmose. Une nouvelle observation en Argentine.

106. Olson (J.). — (1947) *Am. J. of Pub. Health.* 37-441.

107. Palmer (E.-A.), Almosh (A.-L.), Shaffer (L.-W.). — (1942) *Arch. Derm. Syph.* 45-912.

108. Palmer (C.-E.). — (1945) *Pub. Health. Rep.* 60-513. Calcifications pulmonaires non tuberculeuses et sensibilité à l'histoplasmine.

109. Palmer (C.-E.), Carrol (F.), Petersen (O.-S.). — (1950) *Pub. Health. Rep.* 65-1. Réactions douteuses à la tuberculine et à l'histoplasmine.

110. Para (M.). — (1946) *Am. J. Trop. Med.* 26-273. Histoplasmose au Brésil.

111. Parsons (R.-J.), Zarafonetis. — (1945) *Arch. Int. Med.* 75-1. Histoplasmose. 7 cas et revue de 71 cas.

112. Pashev (I.-P.), Rimalouski (F.-G.), Markovski. — (1950) *Izvestûa na Mikrobiol. Institut. Sofia.* 1-151. Histoplasmose en Bulgarie.

113. Perrin, Baez (M.-M.). — (1943) *Rev. Cl. Esp.* 9-396. Histoplasmose.

114. Petersen (J.-C.), Christie (A.). — (1948) *Am. Rev. of Tub.* 57-361. Histoplasmose et calcifications pulmonaires.

115. Pratt (P.-T.), Schwartz (S.-O.), Ehrilch (L.). — (1950) *Arch. Int. Med.* 85-893. Ponction sternale dans le diagnostic de l'histoplasmose.

116. Prior (J.-A.), Cole (D.-C.). — (1949) *Pub. Health. Rep.* 64-1.562. Calcifications pulmonaires.

117. Prior (J.-A.), Wilce (J.-W.), Palchanis (W.). — (1950) *Pub. Health. Rep.* 65-156. Distribution géographique des calcifications pulmonaires dans l'Ohio.

118. Prior (J.-A.), Cole (D.-C.). — (1951) *Am. Rev. of Tub.* Contagion de l'histoplasmose.

119. Raftery, Trafas, Mac Clure. — (1950) *Annals of Surg.* 132-720. L'histoplasmose cause d'appendicite.

120. Raftery. — (1951) *J. Am. Med. Ass.* 145-216. Histoplasmose latente.

121. Ranson (A.-J.), Collins (L.-H.), Grant. — (1948) *Am. J. of Med.* 215-363. Histoplasmose cause d'insuffisance surrénale.

122. Riehl (G.). — (1925) *Arch. Derm. Syph. Berl.* 148-392.

123. Riley (E.-A.). — (1947) *Am. Rev. of Tub.* 56-423. Multiples calcifications pulmonaires.

124. Robinson, Kotcher. — (1951) *Pub. Health. Rep.* 66-1.533. Surveillance de chiens par tests cutanés à Louisville.

125. Rocher (G.). — (1949) *Soc. Fr. de Path. Resp.* séance du 11 déc. 1949.

126. Rocher (G.). — (1950) *J. Franç. de Méd. Chir. Thor.* 4-293. Recherches sur l'infection histoplasminique en France.

127. Ross (B.-D.). — (1949) *South. Med. J.* 42-738. Histoplasmose chronique.

128. Ruhe (S.), Cazier (P.-D.). — (1949) *J. Am. Vet. Med. Ass.* 115-47. Revue de l'histoplasmose.

129. Salvin. — (1950) *J. of Bact.* 59-312. Culture de l'histoplasma.

130. Saslaw (S.), Campbell (C.-C.). — (1948) *Proceed of Soc. for Exp. Biol. Med.* 68-559.

131. Saslaw (S.), Campbell (C.-C.). — (1949) *Pub. Health. Rep.* 64-290; 64-424; 64-551. Tests d'agglutination au collodion et de fixation du complément.

132. Saslaw (S.), Campbell (C.-C.). — (1950) *J. of Lab. Clin. Med.* 35-780. Etude de la stabilité du test au collodion.

133. Scheff (G.-J.), Pfeiffer-Scheff (I.-M.). — (1950) *Am. Rev. of Tub.* 62-374. Réactions cellulaires chez le lapin infesté par histoplasma Caps.

134. Seastrunk (J.-G.), Cullum (W.). — (1948) *Rec. Colombia Med. Sect.* 12-8. Sensibilité à l'histoplasmine en Colombie.

135. Sexton, Ewan, Payne. — (1949) *J. of Allergy.* 20-133. Tests cutanés chez 356 Aléoutiens.

136. Shaw (W.). — (1950) *Pub. Health. Rep.* 65-583. Essai de différents lots d'histoplasmine.

137. Shively (J.-A.), Tirman (W.-S.). — (1951) *J. of the Indiana S. Med. Ass.* 44-951. Sensibilité à l'histoplasmine en Indiana.

138. Sillevaerts (P.). — (1948) *Brux. Med.* 28-1.228.

139. Silver, Dowding (E.). — (1948) *Canada J. Research.* 26-265. Spores d'histoplasma capsulatum.

140. Silverman (F.-N.). — (1950) *Am. J. Roetg. Radiumth.* 64-747. Calcifications pulmonaires.

141. Slim Villegas, Aranda Reyes. — (1951) *Bol. Ofic. San. Panam.* 30-18.

42. Smith (C.-E.). — (1946) *Am. J. of Pub. Health.* 36-1.394.

143. Smith (C.-E.). — (1949) *Am. J. of Pub. Health.* 39-722. Réactions croisées.

144. Snoke (P.-O.). — (1951) *Pensylvania Med. J.* 54-957. Histoplasmose en Pensylvanie.

145. Sontag (L.-W.), Allen. — (1947) *J. of Pediat.* 30-657. Un cas d'histoplasmose chez un enfant.

146. Stewart. — (1949) *Canadian J. of Pub. Health.* 40-178. Sensibilité à l'histoplasmine dans les provinces maritimes.

147. Suarez (R.-M.), Buso de Casas, Santos (S.-A.). — (1951) *Bol. Ass. Med. de Puerto-Rico.* 43-285. Sensibilité à l'histoplasmine chez les Porto-Ricains.

148. Tassinari. — (1948) *Boll. Ist. Sieroter. Milano.* 27-49.

149. Taylor (W.-F.). — (1951) *Human Biology.* 23-1. Etude statistique.

150. Tucker (H.-A.). — (1950) *Am. J. Trop. Med.* 30-865. Sensibilité à l'histoplasmine à l'Isthme de Panama.

151. Van Pernis, Paul (A.), Benson. — (1941) *J. Am. Med. Ass.* 117-436. Réactions cutanées spécifiques à l'histoplasmine.

152. Ventura Matos (A.). — (1950) *Arg. Inst. Bras. para Invest. da Tub.* 9-138. Sensibilité à l'histoplasmine dans 793 cas.

153. Volpe (F.), Allegri (G.). — (1950) *Att. Soc. Med. Chir. Padova.* 28-19. Intra-dermo-réactions à l'histoplasmine.

154. Waring (J.-T.), Gregg (D.-B.). — (1947) *Am. J. Dis. Child.* 73-139. Calcifications pulmonaires et sensibilité à l'histoplasmine à Charleston.

155. Weed (L.-A.), Parkhill (E.-H.). — (1948) *Am. J. Dis. Child.* 18-140. Histoplasmose ulcérative de la bouche et du pharynx.

156. Weyher (R.-F.). — (1948) *J. Michigan St. Med. Soc.* 47-737. Histoplasmose pulmonaire bénigne familiale.

157. Wright (R.-B.), Hactel (F.-W.). — (1941) *Am. Int. Med.* 15-209. Rapport d'un cas.

158. Zahn (D.-W.). — (1948) *Am. Rev. of Tub.* 59-636. Infiltration pulmonaire associée à une sensibilité à l'histoplasmine.

159. Zapatero (J.). — (1950) *Rev. Esp. Tuberc.* 19-363. Tuberculine, histoplasmine, coccidioïdine.

160. Zeidberg (L.-D.) et Coll. — (1951) *Am. J. of Pub. Health.* 41-80. Facteurs épidéméiologiques des tests cutanés dans le Tennessee.

161. Zeidberg (L.-D.), Libero Ajello, Dillon (A.). — (1952) *Am. J. of. Pub. Health.* 42-930. Isolement d'histoplasma caps. du sol.

162. Ziegler (E.-E.). — (1946) *Am. Int. Med.* 24-1.073. Histoplasmose. Revue. Rapport d'un cas.

163. Zwerling (H.-A.), Palmer (C.-E.). — (1947) *J. Am. Med. Ass.* 134-691. Calcifications pulmonaires en rapport avec une sensibilité à l'histoplasmine.